

*Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова, Л.Б. Гайковая, А.М. Морозова,
И.В. Константинова, С.В. Сердюков*

**СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ
И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ
КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, gkukharchik@yandex.ru,
nesteraza@rambler.ru*

Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), имеют высокий риск развития неблагоприятных исходов, таких как повторный инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), кардиальная смерть, в т.ч. внезапная. В основе этих событий часто лежит процесс постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Течение ремоделирования зависит не только от первоначального повреждения миокарда, но и от процессов деградации и синтеза экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [1]. Сразу после нарушения коронарного кровотока начинается процесс разрушения ЭЦМ, что обеспечивает миграцию воспалительных клеток в зону ишемии. Под воздействием выделяемых ими протеолитических ферментов происходит разрушение и фагоцитоз некротизированной ткани. Деградация коллагена осуществляется за счет матриксных металлопротеиназ (ММП), активность которых контролируется специфическими ингибиторами (тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ – TIMP), а также провоспалительными цитокинами. В дальнейшем под контролем этих ферментов синтезируется новый ЭЦМ. Дисбаланс в системе ММП-TIMP способствует увеличению площади поврежденного миокарда, а также формированию измененного ЭЦМ, не обладающего необходимыми для нормального сокращения эластичностью и жесткостью, что приводит к прогрессированию дилатации миокарда, нарушению систолической и диастолической функции ЛЖ [2; 3]. Целью данного исследования являлось определение уровней ММП и их ингибиторов у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST, что в дальнейшем позволит оценить риск развития постинфарктного ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. В исследование включено 122 пациента в возрасте от 24 до 75 лет, госпитализированных в отделение кардиологии с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Критериями исключения из исследования были: кардиомиопатия неишемического генеза, пороки сердца, онкологические

заболевания, заболевания соединительной ткани, хроническая почечная и печеночная недостаточность, текущий воспалительный процесс. В дополнение к общеклиническому обследованию всем пациентам на 3-5 сутки госпитализации и через 3 месяца выполнялось определение концентраций MMP и их тканевого ингибитора (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем “eBioscience” для MMP-9 и TIMP-1, “R&D Systems” для proMMP-1, а также концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на частицах (биохимический автоматический анализатор COBAS INTEGRA 400 plus) и N-концевого натрийуретического пептида - NTproBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (автоматический анализатор Elecsys 2010) с использованием соответствующих наборов реактивов фирмы “Roche”. Ремоделирование миокарда оценивалось по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) на 5-7 сутки заболевания и в динамике через 3 месяца. ЭХОКГ с доплерографией выполняли по стандартному протоколу [4]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистической программы Statistica 10.0 для Windows 7.0. Полученные результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25 и 75 перцентили]. Независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни или Холмогорова-Смирнова. Различия в показателях между группами считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. Среди больных, включенных в исследование, преобладали мужчины (84,8%), средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 9,7$ лет. У пациентов были выявлены такие факторы риска, как артериальная гипертензия (в 88,5% случаев), избыточная масса тела (79,3%), курение (62,3%), сахарный диабет (19,0%). У 67,2% пациентов ОКС был дебютом ИБС, 9,9% имели в анамнезе перенесенный ИМ. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую в себя антитромботическую, в том числе двойную антиагрегантную терапию, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина - II, статины, нитропрепараты.

Исходом ОКС в 76,2% случаев было формирование ИМ с зубцом Q на ЭКГ (Q-ИМ), в 23,8% случаев зубец Q не сформировался (не Q-ИМ). При определении содержания MMP и их ингибитора на 3-5 сутки значимой разницы в уровнях proMMP-1, MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с различными исходами ОКС выявлено не было (Табл.1), концентрации hsCRP и NTproBNP были выше при развитии Q-ИМ, что, по всей видимости, обусловлено более выраженным воспалением и нагрузкой на “интактный” миокард при большей глубине повреждения.

Табл. 1. Содержание лабораторных маркеров на 3-5 сутки заболевания в зависимости от исхода ОКС (Ме [25; 75])

	Q-ИМ (n=93)	не Q-ИМ (n=29)
hsCRP, мг/л	17,6 [7,9; 38,0]	7,9 [2,4; 12,4]*
proMMP-1, нг/мл	7,9 [4,7; 12,9]	6,8 [5,1; 12,7]
MMP-9, нг/мл	311,6 [255,9; 376,7]	292,1 [272,0; 350,0]
TIMP-1, нг/мл	890,8 [675,5; 1019,5]	880,6 [656,2; 973,8]
NTproBNP, пг/мл	932,6 [535,1; 1867,0]	300,7 [223,4; 1376,0]*

*p<0.05 при сравнении между группами пациентов с Q-ИМ и не Q-ИМ

В динамике через 3 месяца (Табл. 2) у пациентов с перенесенным Q-ИМ концентрация NTproBNP и TIMP-1 была значимо выше, что вероятно обусловлено большими структурными изменениями миокарда ЛЖ (увеличением объемных и размерных ЭХОКГ параметров) и развитием сердечной недостаточности. Подобные данные получены в работах других авторов, изучавших уровни тканевых ингибиторов MMP и натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН [5]. Концентрация MMP-9 оставалась повышенной и через 3 месяца, что говорит о продолжающихся изменениях ЭЦМ [2].

Табл. 2. Содержание лабораторных маркеров через 3 месяца в группах пациентов с Q-ИМ и не Q-ИМ (Ме [25; 75])

	Q-ИМ	не Q-ИМ
hsCRP, мг/л	1,8 [0,5; 3,5]	1,1 [0,7; 1,4]*
proMMP-1, нг/мл	10,7 [3,7; 17,1]	4,7 [3,3; 12,5]
MMP-9, нг/мл	336,7 [288,2; 372,2]	333,7 [302,0; 355,7]
TIMP-1, нг/мл	998,7 [697,7; 1400,6]	343,0 [225,4; 957,2]*
NTproBNP, пг/мл	981,8 [250,2; 674,3]	124,4 [69,2; 262,7]*

*p<0.05 при сравнении между группами пациентов с Q-ИМ и не Q-ИМ

В зависимости от данных, полученных при проведении ЭХОКГ на 5-7 сутки, все пациенты, включенные в исследование, в соответствии с типами дисфункции миокарда по рекомендациям ВНОК и ООСН по диагностике и лечению ХСН 2010г. (М. Pfeffer в модификации Ю. Н. Беленкова) были разделены на следующие группы:

- 1 группа (21 пациент) – пациенты без нарушения систолической функции ЛЖ, без нарушения локальной сократимости, с гипертрофией миокарда ЛЖ и диастолической дисфункцией,
- 2 группа (51 пациент) – с имеющейся по данным ЭХОКГ зоной нарушения

локальной сократимости миокарда ЛЖ, но с признаками бессимптомной дисфункции ЛЖ (систолическая дисфункция: фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 45\%$ и/или индекс конечно-диастолического размера (иКДР) ЛЖ $> 3,3$ см/м² или диастолическая дисфункция: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) + толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ)/2 $> 1,3$ см и / или ТЗСЖ $> 1,2$ см и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (Е/А $< 1,0$), при этом относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ не отличается от нормы и составляет $\geq 0,45$, индекс сферичности ЛЖ в систолу не отличается от нормы $< 0,70$),

- 3 группа (31 пациент) – есть зона нарушения локальной сократимости миокарда и признаки адаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ (систолическая дисфункция, ИС $> 0,70$ и/или $0,30 < \text{ОТС} < 0,45$, диастолическая дисфункция + псевдонормальный тип спектр)
- 4 группа (19 пациентов) – имеются признаки дезадаптивного ремоделирования ЛЖ (систолическая дисфункция, ИС $> 0,80$ и/или $\text{ОТС} < 0,30$, диастолическая дисфункция + рестриктивный тип спектра).

Данные лабораторных исследований в зависимости от выраженности постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ на 5-7 сутки и через 3 месяца после перенесенного ИМ представлены в таблицах 3 и 4 соответственно. Медианные значения MMP-9, proMMP-1 и TIMP-1 были повышены у больных всех групп, причем MMP-9 значимо выше в случае дезадаптивного ремоделирования, чем у пациентов 1 группы. Течение ремоделирования миокарда на фоне проводимой терапии было разнонаправленным: в большинстве случаев (52,9%) параметры ЭХОКГ в динамике были стабильны, у 28,8% пациентов наблюдалось регрессирование ремоделирования, а у 18,3% - прогрессирование. Содержание hsCRP и NTproBNP также было выше в случаях дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. При анализе данных ЭХОКГ через 3 месяца от начала заболевания оказалось, что концентрация MMP-9, как и NTproBNP и hsCRP, была значительно выше на 3-5 сутки в группе пациентов с прогрессирующим течением и развитием дезадаптивного ремоделирования миокарда через 3 месяца.

При проведении корреляционного анализа между концентрацией исследуемых маркеров на 3-5 сутки и ЭХОКГ-параметрами, характеризующими ремоделирование миокарда, были выявлены взаимосвязи между концентрацией MMP-9 и иКДР ЛЖ через 3 месяца ($R=0.19$, $p<0.05$), hsCRP и ФВ через 3 месяца ($R=-0,35$, $p<0.05$), иКДР через 3 месяца ($R=0.28$, $p<0.05$), NTproBNP и ФВ ($R=-0,37$, $p<0.05$), иКДР ($R=0.23$, $p<0.05$).

Табл. 3. Содержание лабораторных маркеров на 3-5 сутки заболевания в зависимости от характера ремоделирования миокарда ЛЖ на 5-7 сутки заболевания (Ме [25; 75])

	1 группа (n=21)	2 группа (n=51)	3 группа (n=31)	4 группа (n=19)
hsCRP, мг/л*	5,1 [2,1; 8,6]	11,4 [6,3; 33,6]	24,7 [12,0; 42,9]	34,1 [13,5; 47,1]
proMMP-1, нг/мл	6,8 [5,5; 12,4]	7,9 [3,9; 13,6]	7,6 [4,1; 12,9]	8,8 [6,0; 12,4]
MMP-9, нг/мл * ¹⁻⁴	292,1 [250,0; 341,2]	312,2 [273,8; 364,0]	303,5 [249,4; 391,8]	344,1 [289,0; 400,0]
TIMP-1, нг/мл	880,6 [739,6; 1004,5]	904,1 [675,5; 1019,5]	885,0 [649,6; 998,7]	904,5 [611,4; 1150,3]
NTproBNP, пг/мл *	262,6 [215,5; 486,5]	667,9 [372,4; 1493,0]	1374,0 [746,2; 1867,0]	1946,0 [585,7; 4534,0]

*p<0.05 при сравнении между группами пациентов

Табл. 4. Содержание лабораторных маркеров на 3-5 сутки заболевания в зависимости от характера ремоделирования миокарда ЛЖ через 3 месяца после ОКС (Ме [25; 75])

	1 группа (n=24)	2 группа (n=52)	3 группа (n=26)	4 группа (n=19)
hsCRP, мг/л *	5,4 [1,9; 10,4]	12,2 [6,9; 29,1]	20,3 [9,7; 47,1]	37,4 [28,7; 102,6]
proMMP-1, нг/мл	6,5 [5,1; 10,6]	8,7 [5,1; 14,8]	7,3 [4,7; 10,9]	9,9 [5,2; 14,6]
MMP-9, нг/мл *	290,8 [248,3; 345,8]	300,9 [272,9; 352,6]	334,1 [255,9; 404,0]	351,7 [306,7; 415,8]
TIMP-1, нг/мл	868,9 [695,3; 986,1]	904,5 [713,3; 1043,5]	886,3 [668,9; 100,8]	885,4 [672,2; 994,6]
NTproBNP, пг/мл *	266,5 [202,5; 538,8]	669,6 [394,3; 1453,5]	876,0 [634,2; 1768,0]	1924,5 [1114,3; 3940,5]

*p<0.05 при сравнении между группами пациентов

Выводы. У пациентов с ОКСпST на 3-5 сутки заболевания выявлены повышенное содержание MMP-9 и TIMP-1, hsCRP и NTproBNP, что обусловлено развитием воспаления и деградацией ЭЦМ. Уровни MMP-9 на 3-5 сутки заболевания наравне с концентрацией hsCRP и NTproBNP коррелировали с ЭХОКГ-параметрами, характеризующими дезадаптивное ремоделирование миокарда через 3 месяца после ИМ. Повышенные уровни TIMP-1 через 3 месяца

были ассоциированы с выраженным постинфарктным ремоделированием ЛЖ, что говорит о вероятном развитии в дальнейшем клинической картины ХСН. Данные лабораторные маркеры могут использоваться в качестве “суррогатных” критериев развития постинфарктного ремоделирования.

Литература.

1. Spiale Francis G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / Spiale Francis G.//Physiol Rev. -2007. - № 87. - P.1285-1342.
2. Yao Sun. Infarct scar as living tissue/Yao Sun, Mohammad F. Kiani, Arnold E. Postlethwaite, Karl T. Weber // Basic Res Cardiol.- 2002. – №97. - P.343–347.
3. Gallagher GL/ Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure//Gallagher GL, Jackson CJ, Hunyor SN//Front Biosci.- 2007. - Jan –Vol.1.- №12. - P.1410-1419.
4. EAE/ASE RECOMMENDATIONS Improvement in the Assessment of Diastolic Function in a Clinical Echocardiography Laboratory Following Implementation of a Quality Improvement Initiative//Journal of the American Society of Echocardiography. 2011. - Volume 24. - Issue 11. – P.1169-1179.
5. Соломахина Н.И Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-I (*ТИМР-I*) у больных ХСН/ Н.И. Соломахина, Ю.Н. Беленков//Сердечная недостаточность. – 2010. - №5. - С.281-284.

Лепеева Н.А., Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

*Санкт-Петербургский государственный университет, факультет
стоматологии и медицинских технологий, кафедра терапевтической
стоматологии, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии,
Vijou_86@mail.ru*

Заболевания пародонта – это наиболее распространенная стоматологическая патология. Среднетяжелые и тяжелые формы хронического генерализованного пародонтита наблюдают у 40% взрослого населения, а симптомы поражения пародонтального комплекса (болезненность, припухлость, кровоточивость дёсен) - у 75%. Немаловажное значение в патогенезе хронического генерализованного пародонтита сегодня придают метаболическим нарушениям и микроциркуляторным расстройствам. Такие заболевания, как ожирение, сахарный